

Clindamycine en cas de vaginose au 1er trimestre

L'essai multicentrique randomisé en double aveugle **PREMEVA1**

Damien SUBTIL, Gilles BRABANT, Emma TILLOY, Patrick DEVOS, Frédérique CANIS, Annie FRUCHART, Marie-Christine BISSINGER, Jean-Charles DUGIMONT, Catherine NOLF, Jérôme CHANTREL, Marielle JOUSSE, David DESSEAUVE, J-Louis PLENNEVAUX, Christine DELAETER, Sylvie DEGHILAGE, Anne PERSONNE, Emmanuelle JOYEZ, Rodrigue DESSEIN, Bruno GRANDBASTIEN, Karine FAURE, PY ANCEL and François GOFFINET.

Et le groupe PREMEVA



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille

groupe des Hôpitaux
de l'Institut Catholique de Lille



JRPI – Lille 13 octobre 2015

Clinicaltrials.gov NCT00642980

Grants :

PHRC 2004-2008, 1 060 000 €

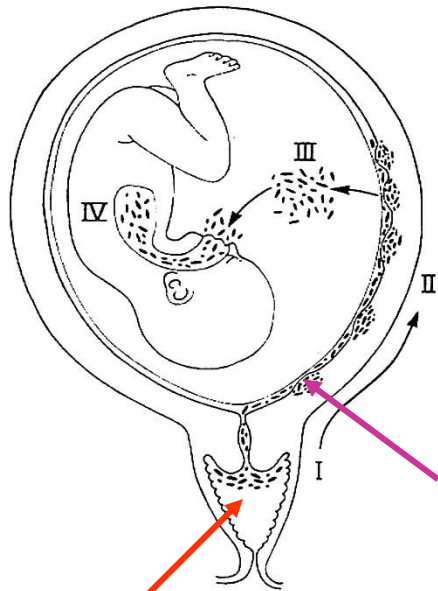
Clindamycin/placebo treatment: Pfizer

Accouchement prématuré

1e cause morbidité/mortalité périnatales



Romero 2001



2.0%

60 %: Chorioamniotite +++

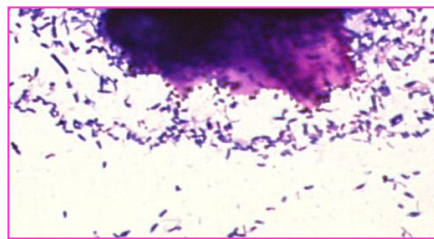
Prématurité < 37 SA = 7.4%

Grande prématurité < 32 SA = 1.5%

ENP 2010, France

Avortement tardif 16-21 $\approx$ 0.5%

**Vaginose bactérienne
= X2 prématurité ?**



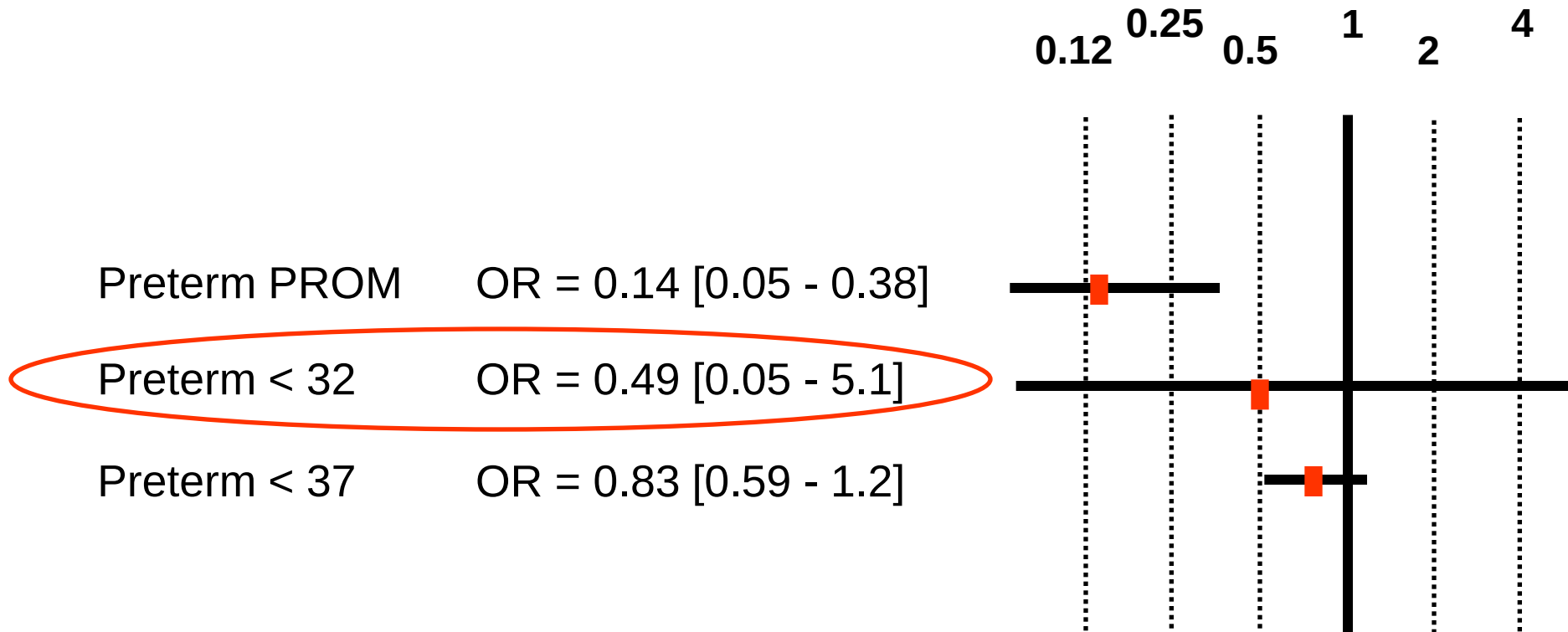
Nugent = 7 à 10 (= vaginose bactérienne)

Engouement français : dès 2001



- ➡ Il est recommandé de rechercher une vaginose bactérienne **en cas d'antécédent d'accouchement prématuré**,
- ➡ car le traitement des vaginoses bactériennes asymptomatiques **diminue le taux de ruptures prématurées des membranes et d'accouchements prématurés (grade A)**

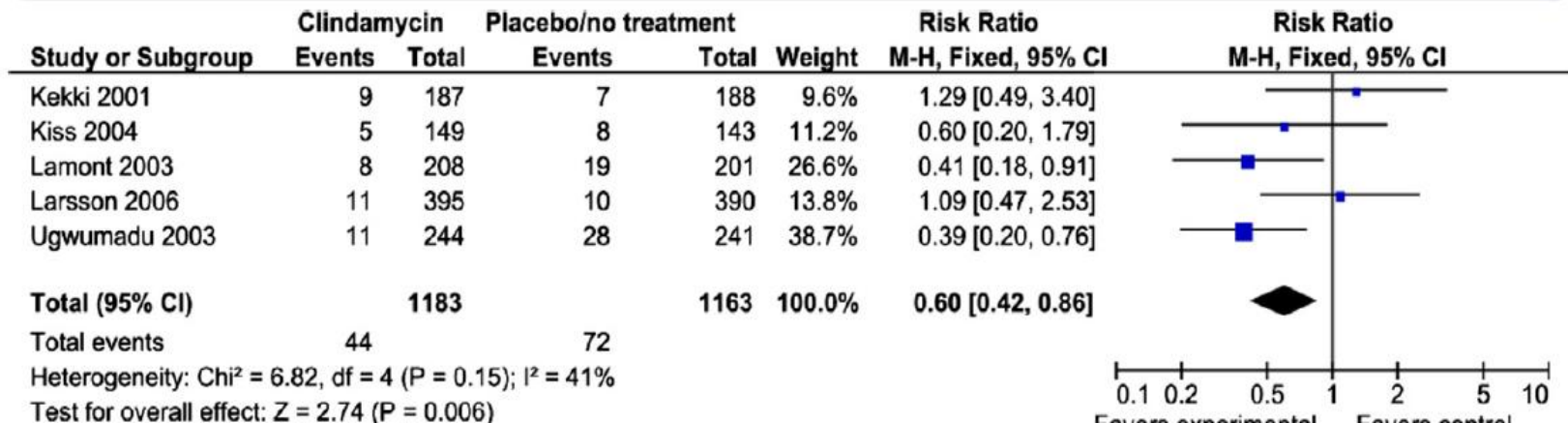
Traitement de la vaginose pour ↓ la prématurité



Plus récemment (2011) Avec la clindamycine < 22 SA

FIGURE 2

Preterm birth at <37 weeks of gestation (5 studies; fixed effects model)



6.2 to 3.7%, $p = 0.006$

↓ 40% acct prématuré spontané ?

👉 De larges essais sont nécessaires

PREMEVA : 2006-2011

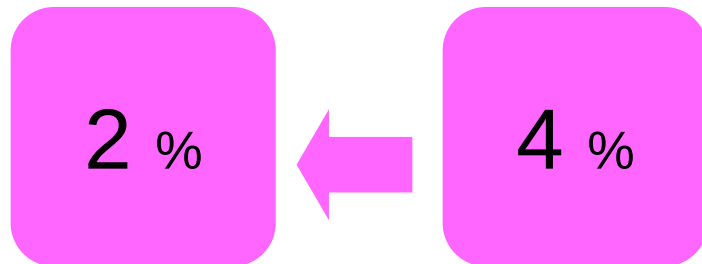


- Vaginose bactérienne: 5-10%
- Prematurité ≤ 32 + av tardifs: $2\% \times 2 = 4\%$



Essai 1. ATCD = *bas risque*
Pas d'acct prématuré spontané
Ni d'avortement tardif

Clindamycin vs placebo (2:1)



N à inclure : 900×2 vs $900 = 2700$

(Essai 2. ATCD
= ***haut risque***)

Clindamycin
3 cures vs 1 cure(1:1)

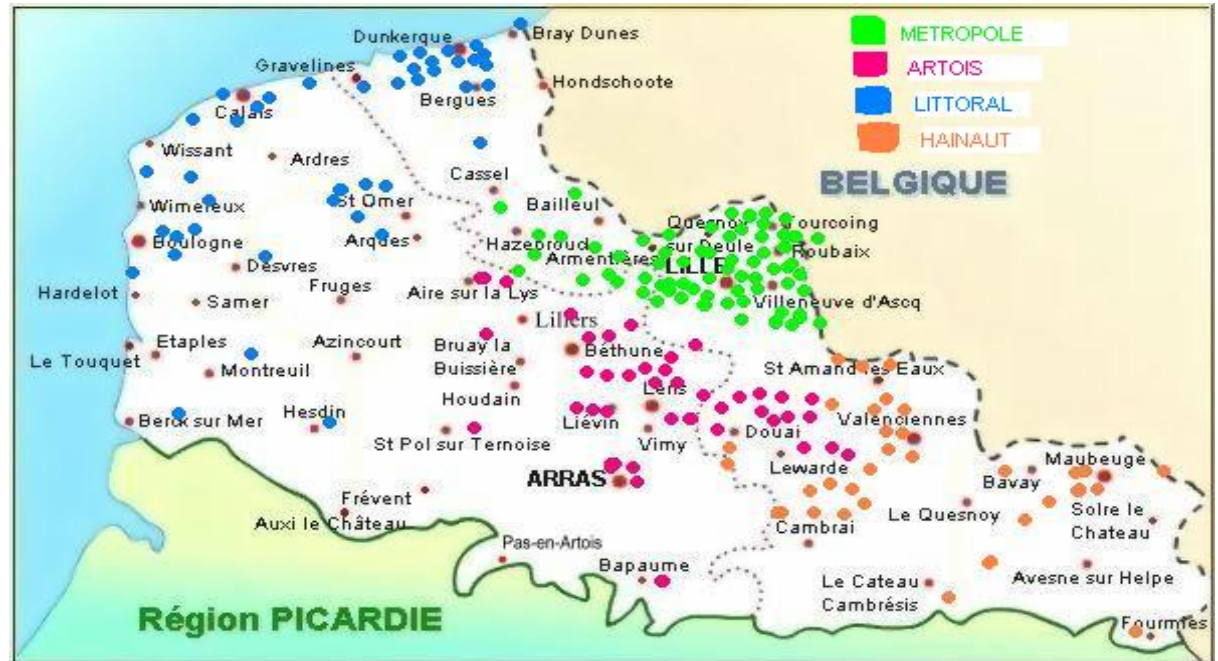
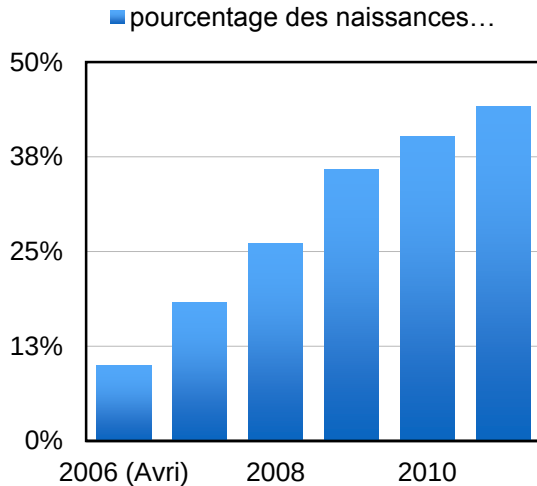
👉 Bénéfice à répéter
les cures ?

Exploratoire

**Critère de
jugement
principal**

Av tardif 16-21⁺⁶ ou acct prématuré spontané 22-32⁺⁶

202 laboratoires de biologie médicale formés (enseignement du score de Nugent sur place, contrôles qualité) 40 maternités ($\approx$ 58 000 naissances annuellement)



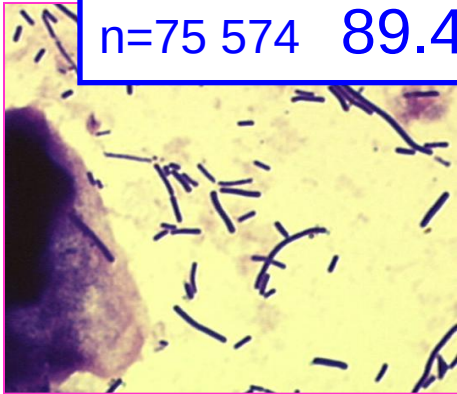
Prévalence de la vaginose : 5 to 15% en Europe
👉 **80 000 femmes à inclure dans le dépistage**

84 530 femmes dépistées

👉 Auto prélèvement $\leq 13^{+6}$

Nugent ≤ 6

n=75 574 89.4%



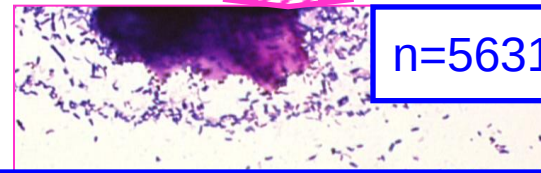
STOP

Non interprétable

n=3324 3.9%

Nugent ≥ 7 : Vaginose Bactérienne

n=5631 6.7%



Consentement n=3105

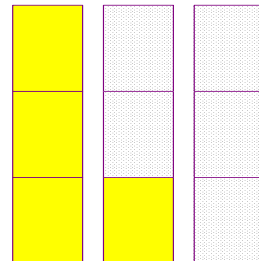
ATCD acct prématuré ou avortement tardif ?

No

Yes

Low Risk

High Risk



N=2869

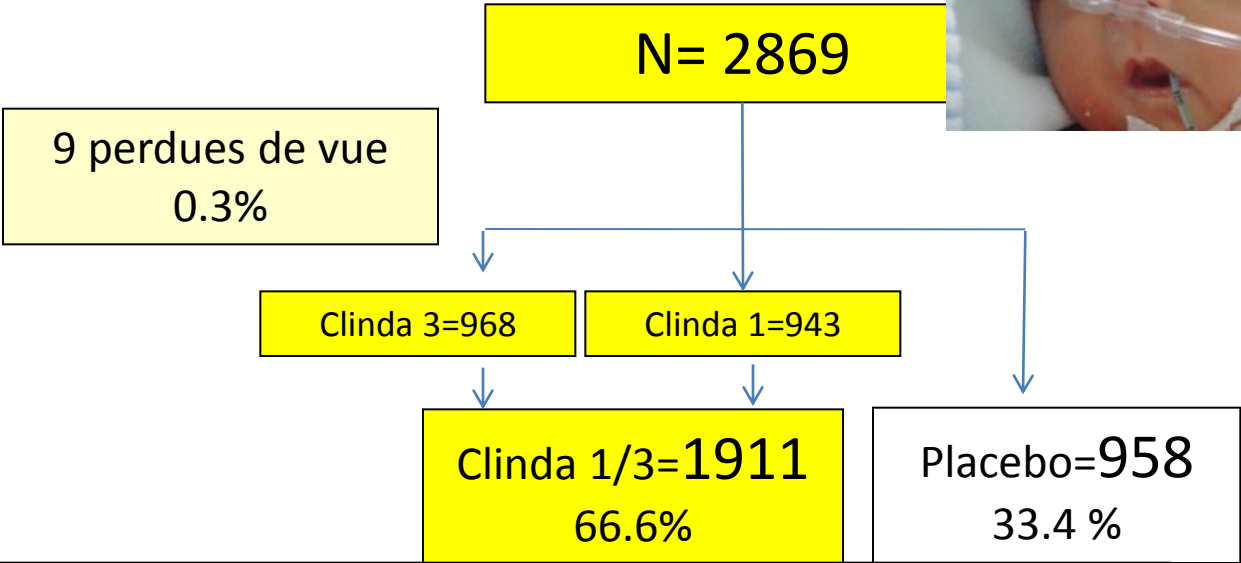
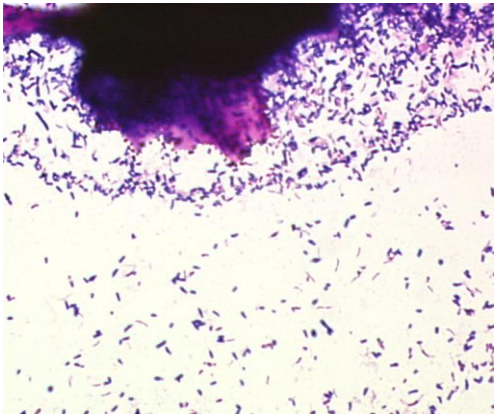
Randomisation+
double-aveugle

N=236



Clindamycine 600 mg - 4 days

BAS RISQUE : à la randomisation



	Clindamycine	Placebo
	% (n)	% (n)
AG à la randomisation	12.4 ± 2.2	12.5 ± 2.1
Prématurité provoquée (22–36 SA)	1.7 (33)	1.5 (14)
Nullipares	50.9 (969)	54.7(521)
Faible niveau d'éducation	8.8 (167)	9.4(90)
Tabac	35.0 (669)	30.0 (287)

BAS RISQUE Issue de grossesse (1)



	Clindamycine n=1911	Placebo n=958	p
Arrêt de protocole	19.6%(374)	16.3 (156)	0.03
Effet(s) secondaire(s)	3.0% (58)*	1.3% (12)	0.003
* diarrhea 1.6%, abdominal pain 0.5%			

BAS RISQUE Issue de grossesse (2)



	Clindamycine n=1911	Placebo n=958	p
Critère principal =16-32⁺⁶ spontané	1.2% (22)	1.0 %(10)	0.82
Avortement tardif 16-21 ⁺⁶	0.7%(14)	0.2 %(2)	
Acct grand prématuré 22-32 ⁺⁶	0.4% (8)	0.8 %(8)	
Acct prématuré < 37	6.7 %(128)	5.8 %(56)	0.37
Spontané	4.8% (91)	4.1%(39)	0.40
Induit	1.9% (37)	1.8% (17)	0.76

👉 Chez les patientes à bas risque ,

Le dépistage et le traitement de la vaginose bactérienne au 1er trimestre ne permettent pas de réduire la fréquence de l'accouchement prématuré

Discussion: POURQUOI ?

1. Compliance?  78.2 % IC95 [72.5 – 83.3].
2. Manque de puissance ?
1.2 vs 1%  NON
3. Mauvais antibiotique ?
 avantage supposé de la clindamycine (Lamont 2011)
4. Cures de 600 mg pdt 4 jours insuffisante?
 NON, répétition des cures pour 50% des patientes
5. Mauvais moment pour l'inclusion/ le traitement?
 NON, premier trimestre

Recent international data (2013)

Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ



Preterm < 32

Total (95% CI)	1779	1786		100.0 %	1.13 [0.77, 1.68]
----------------	------	------	---	---------	---------------------

Preterm < 37

Total (95% CI)	3285	3206		100.0 %	0.88 [0.71, 1.09]
----------------	------	------	---	---------	---------------------

Total events: 376 (Any antibiotic), 379 (Placebo/no treatment)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.06$; $\chi^2 = 22.99$, $df = 12$ ($P = 0.03$); $I^2 = 48\%$

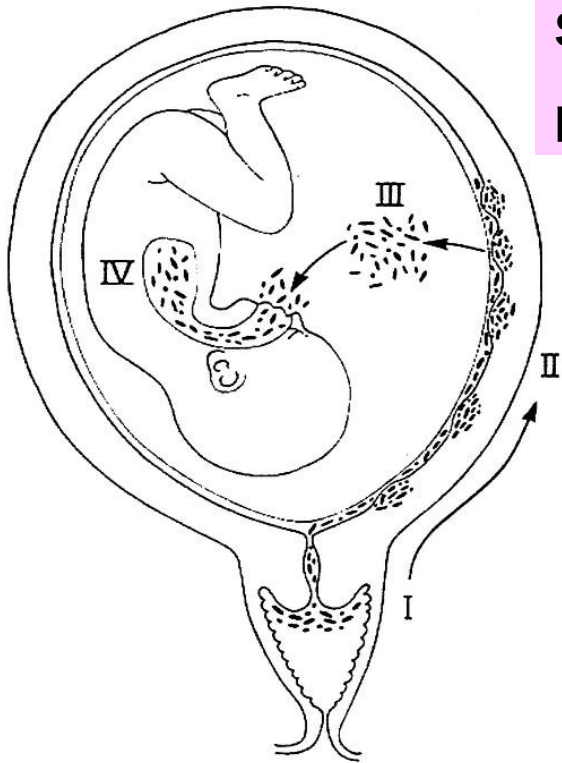
Test for overall effect: $Z = 1.16$ ($P = 0.24$)

Test for subgroup differences: $\chi^2 = 6.32$, $df = 6$ ($P = 0.39$), $I^2 = 5\%$

0.01 0.1 1 10 100
Any antibiotic Placebo/no treatment

AUTRES PISTES NECESSAIRES

Se rappeler que 75 à 80 % des accouchements prématurés surviennent chez des patientes sans FDR



Solutions mécaniques : cerclage, pessaire...

Des marqueurs plus prédictifs : BV-AB, Atopobium..

Etude du microbiote du canal cervical

Réponse de l'hôte.

👉 Les recommandations HAS 2001 concernant la vaginose bactérienne devraient être abandonnées



MERCI !!!

Maternités

Laboratoires

Réseaux

PMI

Biologistes

Bactériologistes

Techniciens

Infirmières

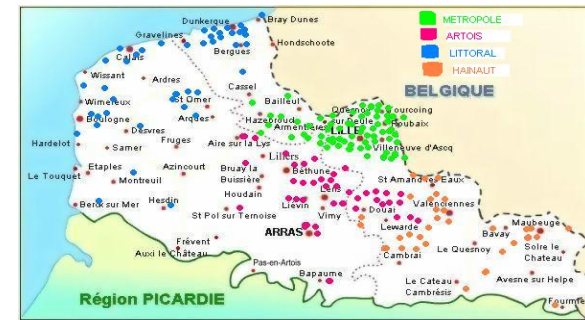
Médecins Généralistes

Pédiatres

Médecins Hospitaliers



groupement des Hôpitaux
de l'Institut Catholique de Lille



Gynécologues - obstétriciens

Gynécologues médicaux

Cadres

Sages femmes

Secrétaires Médicales

LC2 – Pfizer – DRC

Pharmaciens

PHRCs

Groupe PREMEVA -ARC

Comité scientifique

Experts U 1153  **ABRNP**